

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Shigeru KAWAHARA, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP99/06082

INTERNATIONAL FILING DATE: 01 November 1999

FOR: CRYSTALLIZATION METHOD OF HIGHLY STABLE CRYSTALS OF ASPARTAME
DERIVATIVE**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO.</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
JAPAN	10/310225	30 October 1998
JAPAN	10/310226	30 October 1998

A certified copy of the corresponding Convention application(s) was submitted to the International Bureau in PCT Application No. **PCT/JP99/06082**. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

**22850**

Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 1/97)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

B-504/F1-PCT

PCT/JP99/06082

22.11.99

特許庁 日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 06 DEC 1999

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1998年10月30日 5999/6082

出願番号
Application Number:

平成10年特許願第310225号

出願人
Applicant(s):

味の素株式会社

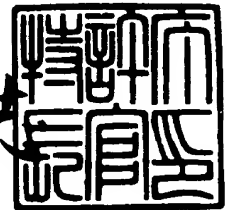
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 6月11日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

山佐 建志



出証番号 出証特平11-3037787

【書類名】 特許願

【整理番号】 98-204

【提出日】 平成10年10月30日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A23L 1/236

【発明の名称】 安定性に優れたアスパルテーム誘導体結晶の晶析法

【請求項の数】 2

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

 【氏名】 河原 滋

【発明者】

 【住所又は居所】 三重県四日市市大字日永1730番地 味の素株式会社
東海工場内

 【氏名】 岸下 明弘

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

 【氏名】 長嶋 一孝

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

 【氏名】 竹本 正

【特許出願人】

 【識別番号】 000000066

 【氏名又は名称】 味の素株式会社

 【代表者】 江頭 邦雄

 【電話番号】 03-5250-8178

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011202

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】安定性に優れたアスパルテーム誘導体結晶の晶析法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 水もしくは水と低級アルコールの混合物を晶析溶媒として用い、且つ晶析における起晶点を 30°C 以上に制御することを特徴とする、少なくとも 6.0° 、 24.8° 、 8.2° 及び 16.5° の回折角度(2θ 、 $\text{Cu K}\alpha$ 線)において回折X線の特有のピークを示す $\text{N}-[\text{N}-(3,3\text{-ジメチルブチル})-\text{L}-\alpha\text{-アスパルチル}]-\text{L}-\text{フェニルアラニンメチルエステル}$ 結晶の晶析法。

【請求項2】 低級アルコールがメタノールであって、溶液全体に対する含量が15重量%以下である請求項1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、高甘味度甘味物質 $\text{N}-[\text{N}-(3,3\text{-ジメチルブチル})-\text{L}-\alpha\text{-アスパルチル}]-\text{L}-\text{フェニルアラニンメチルエステル}$ の、安定性に優れた結晶の製造方法に関するものである。因みに、 $\text{L}-\alpha\text{-アスパルチル}-\text{L}-\text{フェニルアラニンメチルエステル}$ は、周知の通り、既に商業化の確立されたアミノ酸系高甘味度甘味料の一種でAPMもしくはアスパルテームと略称されている。従って、本発明に係わる前記甘味物質は、APMまたはアスパルテームの誘導体と考えることができる。そこで以下、これを、 $\text{N}-(3,3\text{-ジメチルブチル})-\text{APM}$ と略記する。また、この甘味物質は、文献によってはNM(ネオテーム Neotame)と略称されていることもある。

【0002】

【従来の技術】

$\text{N}-(3,3\text{-ジメチルブチル})-\text{APM}$ は、甘味効力が、重量比でアスパルテームの少なくとも50倍であり、シュクロース(食卓砂糖)の約1000倍であるため、非常に強力な甘味剤を構成することができる。

【0003】

甘味剤は、主として、食品中に使用して人によって消費されることを目的とするものであるので、不純物や分解物を事実上含まない高純度のものを得ることができるような手法で製造されなければならない。また、N-(3,3-ジメチルブチル)-APMのような比較的分解しやすい甘味剤の場合には、製品出荷後の分解を防ぐために、何らかの工夫が必要である。

【0004】

そこで、本発明者等は、N-(3,3-ジメチルブチル)-APMを適当な結晶型に制御することで、製品としての安定性を増すことができなかつたかと考えた。

【0005】

既に知られているN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの結晶構造は、WO95/30689にIRスペクトルデータとして記載されている。また、本発明者等は、この結晶は、単結晶構造解析の結果、1水和物であり、粉末X線回折法で測定した場合に、少なくとも 6.0° 、 24.8° 、 8.2° 、 16.5° の回折角度(2θ 、CuK α 線)において回折X線の特有のピークを示すことを確認した。そして、本発明者等は、便宜上この結晶をA型結晶と称することにした。

【0006】

一方、N-(3,3-ジメチルブチル)-APMの製法に関しては、US5,728,862にも記載されている。ここでは、メタノールと水を用いた晶析により、結晶を自然起晶させることによって、高純度(97% HPLC)のN-(3,3-ジメチルブチル)-APMを得ている。

【0007】

そこで、本発明者がUS5,728,862記載の実施例1を追試したところ、純度に関しては再現性があることが確認された(98% HPLC)ものの、A型晶の生成を確認することは出来なかつた。

【0008】

即ち、湿結晶の状態、少なくとも 5.1° 、 21.1° 、 21.3° 及び8

． 3° の回折角度（2θ、CuKα線）において回折X線の特有のピークを示した。このときの粉末X線回折図を図1に示す。以下、このものをB型結晶と称することにする。

【0009】

さらに、US5,728,862記載の実施例1に従って上で得られたB型結晶を乾燥させると、少なくとも5.6°、8.4°、17.1°、18.8°の回折角度（2θ、CuKα線）において回折X線の特有のピークを示す結晶が得られた。このときの粉末X線回折図を図2に示す。この結晶の水分量をカールフィッシャー法で測定したところ、0.6重量%であった。以下、このものをG型結晶と称することにする。

【0010】

次に、得られたG型結晶とA型結晶における、N-（3,3-ジメチルブチル）-APMの安定性試験を、70°Cにおいて実施した。その結果、160時間後には、G型結晶ではN-（3,3-ジメチルブチル）-APMの残存率が34wt%であったのに対して、A型結晶では94wt%であったことから、A型結晶の方がN-（3,3-ジメチルブチル）-APMが安定に存在することが示唆された。このときの保存時間と、N-（3,3-ジメチルブチル）-APMの残存率との関係を表1に示す。

【0011】

【表1】

70°Cにおける安定性試験

	経過時間 (hrs.)		
	0	52	160
結晶型	残存率 (wt%)	残存率 (wt%)	残存率 (wt%)
A	95	95	94
G	96	87	34

【0012】

このように、US5,728,862の実施例1は、A型結晶と比較すると安定性に劣る、N-（3,3-ジメチルブチル）-APMのG型結晶が得られる

ことが判明した。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】

上に述べてきたように、安定性に優れたN-(3,3-ジメチルブチル)-APMのA型結晶を低コストで且つ安定的に得られるような手法は、まだ十分に確立されていないのが現状である。

【0014】

そこで、本発明の課題は、高甘味度甘味料であるN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの安定性に優れたA型結晶を、安定的に且つ簡便に製造する手法を提供することである。

【0015】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、上記課題を解決するために鋭意検討した。その結果、水もしくは水/アルコール混合溶媒系でN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの晶析を行うときに、起晶点を制御することによって、湿結晶として安定にA型結晶が得られることを見いだした。更にこのものを、水分量が3~6重量%（結晶水含む）になるまで乾燥させると、乾燥A型結晶が得られることを見だし、本発明を完成するに至った。

【0016】

【発明の実施の形態】

本発明において用いることができる低級アルコール溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール等であり、さらに好ましくはメタノールである。

【0017】

本発明では、メタノールの含量について特に規定はないが、メタノール含量が高すぎると結晶が析出しにくくなるので、メタノール含量は溶液に対して15重量%以下が望ましい。

【0018】

A型結晶は、30°C以上で起晶させることで得られるが、高い温度ではN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの分解が進行する。そのため、実際に

は 30～65℃ において起晶させることが望ましく、より好ましくは 30～50℃ である。

【0019】

即ち、水もしくは水／メタノール混合系において自然起晶させた場合には、上に記載したように、30℃ 以上に起晶点を制御すると A 型結晶が生成する一方、より低温で起晶させた場合は、A 型結晶は得られず、湿結晶として B 型結晶が得られる。

【0020】

本発明は、バッチ晶析、連続晶析、攪拌晶析、静置晶析等の晶析操作の如何に係わらず適用できることは言うまでもない。

【0021】

本発明において、結晶を濾取する前に何℃ まで冷却するかについては、特に限定はない。

【0022】

N-(3, 3-ジメチルブチル)-APM の湿 A 型結晶を得た後に、乾燥させることによって、水分量が 3～6 重量% の乾燥 A 型結晶を得るための装置には特別の制限はなく、通気乾燥機、流動乾燥機、真空乾燥機、スプレードライヤー、ミクロンドライヤー等を広く用いることができる。

【0023】

【実施例】

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

【0024】

【実施例 1】： N-(3, 3-ジメチルブチル)-APM の A 型結晶の調製
ガス状の水素を液体槽へ極めて良好に移行することが確実にできるような攪拌羽根を装備した反応容器の中へ、攪拌しながら連続的に以下のものを投入した。即ち、イオン交換水 550 mL、メタノール 1100 mL、アスパルテーム 61 g、10% パラジウム炭素 20 g、及び 3, 3-ジメチルブチルアルデヒド 19 g である。

【0025】

上記混合物を室温下で攪拌しながら、流速200 mL/分で水素ガスを導入した。反応の進行を、反応混合物をサンプリングし、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で生成物を分析することによってモニターした。6時間の反応の後、窒素ガス気流で反応容器を満たし、触媒を微細孔フィルター(0.50 μ m)で濾過した。得られた濾過液(1460 g)を分析した結果、N-(3,3-ジメチルブチル)-APMの生成量は64 g(収率は85%)であった

【0026】

次に、この濾過液を497 gまで濃縮したところ、結晶が析出した。得られたスラリー溶液を70°Cで加熱して結晶を溶解させた後、溶液中のメタノール含量をガスクロマトグラフィーによって分析したところ8.15重量%であった。

【0027】

続いて、このN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの均一溶液を70°Cから徐々に冷却し、40°Cで1時間保持して自然起晶させた。

【0028】

次に、得られたスラリー溶液を5°C/時間の冷却速度で5°Cまで冷却し、そのままの温度で一晩熟成させた後に、結晶を濾取した。

【0029】

得られた湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定したところ、少なくとも6.0°、24.8°、8.2°及び16.5°の回折角度(2 θ 、CuK α 線)において回折X線の特有のピークを示したことから、A型結晶であった。このときの粉末X線回折図を図3に示す。また、水分量を直接カルフィッシャー法によって測定したところ、51.14重量%であった。

【0030】

次に、上記記載の湿結晶を減圧下、50°Cで結晶中の水分量が5.8重量%になるまで乾燥させたところ、58 g(収率72%：HPLC純度97%)のN-(3,3-ジメチルブチル)-APMが得られた。このものを粉末X線回折法で回折X線を測定したところ、少なくとも6.0°、24.8°、8.2°及び16.5°の回折角度(2 θ 、CuK α 線)において回折X線の特有のピーク

クを示したことから、A型結晶であった。また、このもののIRスペクトルデータは、WO95/30689に記載のものと完全に一致した。

【0031】

【実施例2】：メタノール／水の混合溶液からの晶析

三つ口フラスコに、N-(3,3-ジメチルブチル)-APMを5.0g、メタノールと水を、それぞれ1.9g、30.9g秤取った後、70°Cに加熱して完全に結晶を溶解させて、溶液全体に対するメタノールの含量が5重量%であるような溶液を調製した。続いて、得られた溶液を、47°Cのウォーターバスに1時間浸けたところ、実液温度が47°Cになったときに自然起晶した。このままの温度で2時間熟成させた後に、結晶を濾取した。

【0032】

得られた湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。その結果、得られた湿結晶はA型結晶であった。その後、実施例1と同様の操作を行い、乾燥A型結晶を得た。

【0033】

【実施例3】：メタノール／水の混合溶液からの晶析

実施例2と同様にして、三つ口フラスコに、N-(3,3-ジメチルブチル)-APMを2.0g、メタノールと水をそれぞれ2.1g、37.4g加え、70°Cに加熱して完全に結晶を溶解させて、溶液全体に対するメタノールの含量が5重量%であるような溶液を調製した。続いて、この溶液を、40°Cのウォーターバスに浸けたところ、実液温度が40°Cになったときに自然起晶した。このままの温度で1時間熟成させた後に、結晶を濾取した。

【0034】

得られた湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。その結果、得られた湿結晶はA型結晶であった。その後、実施例1と同様の操作を行い、乾燥A型結晶を得た。

【0035】

【実施例4】：水溶液からの晶析

三つ口フラスコに、均一系で換算したときに5g/dLになるようなN-(

3, 3-ジメチルブチル) - APMのスラリー水溶液を調製し、70°Cに加熱して完全に結晶を溶解させた。続いて、50°Cのウォーターバスに浸けたところ、実液温度が48°Cになったときに自然起晶した。このままの温度で2時間熟成させた後に、結晶を濾取した。

【0036】

得られた湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。その結果、得られた湿結晶はA型結晶であった。その後、実施例1と同様の操作を行い、乾燥A型結晶を得た。

【0037】

【比較例1】：メタノール / 水混合溶媒からの晶析

三つ口フラスコに、N-(3, 3-ジメチルブチル) - APMを13g、メタノールと水を、それぞれ31g、96g秤取った後、50°Cに加熱して完全に結晶を溶解させて、溶液全体に対するメタノールの含量が22重量%であるような溶液を調製した。続いて、得られた溶液を、5°Cのウォーターバスに1時間浸けたところ、実液温度が13°Cになったときに自然起晶した。このままの温度で2時間熟成させた後に、結晶を濾取した。

【0038】

得られた湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。その結果、得られた湿結晶はB型結晶であった。

【0039】

【発明の効果】

起晶点と、N-(3, 3-ジメチルブチル) - APM溶液の液組成を制御することで、高甘味度甘味料であるN-(3, 3-ジメチルブチル) - APMの安定性に優れた結晶を、低コスト且つ簡便に製造することができた。

【図面の簡単な説明】

【図1】

B型結晶の粉末X線回折図である。

【図2】

G型結晶の粉末X線回折図である。

【図 3】

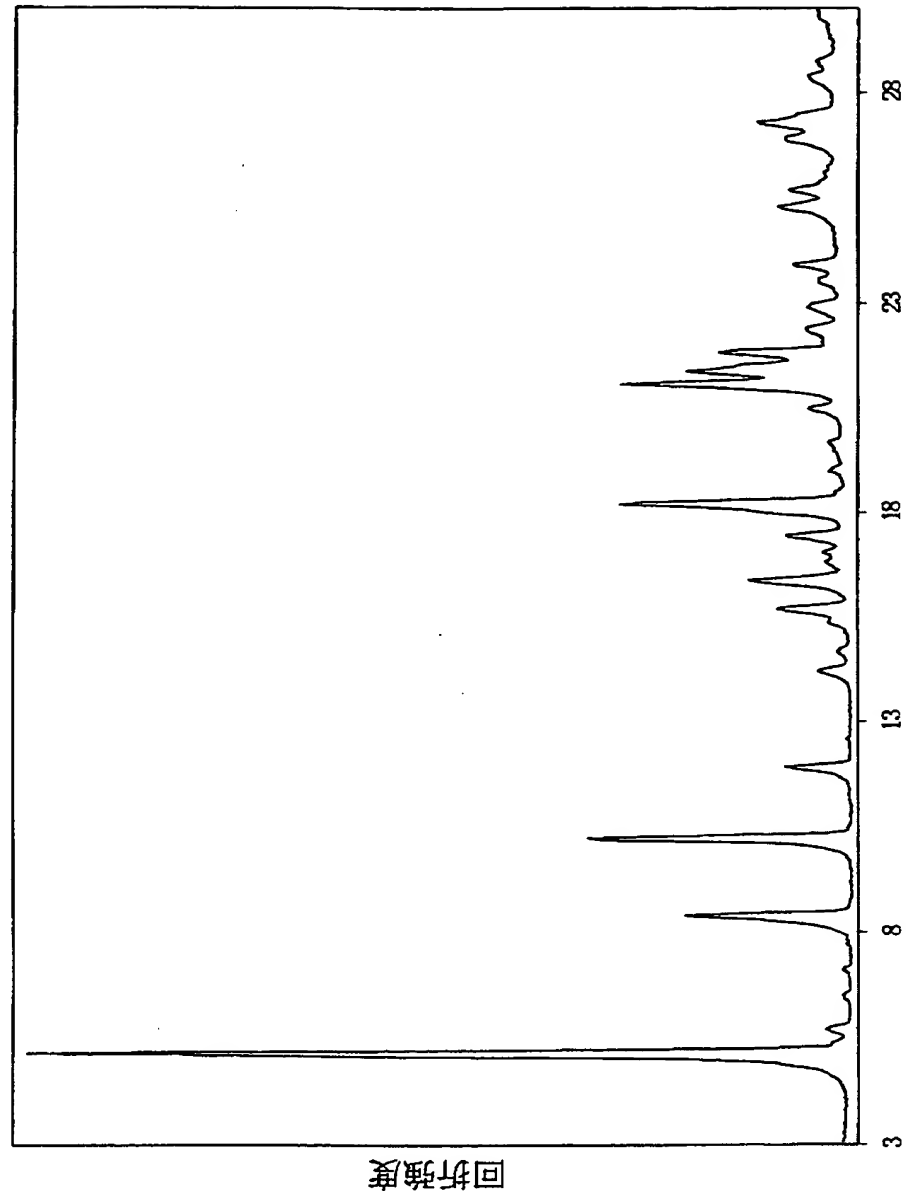
湿 A 型結晶の粉末 X 線回折図である。

【図 4】

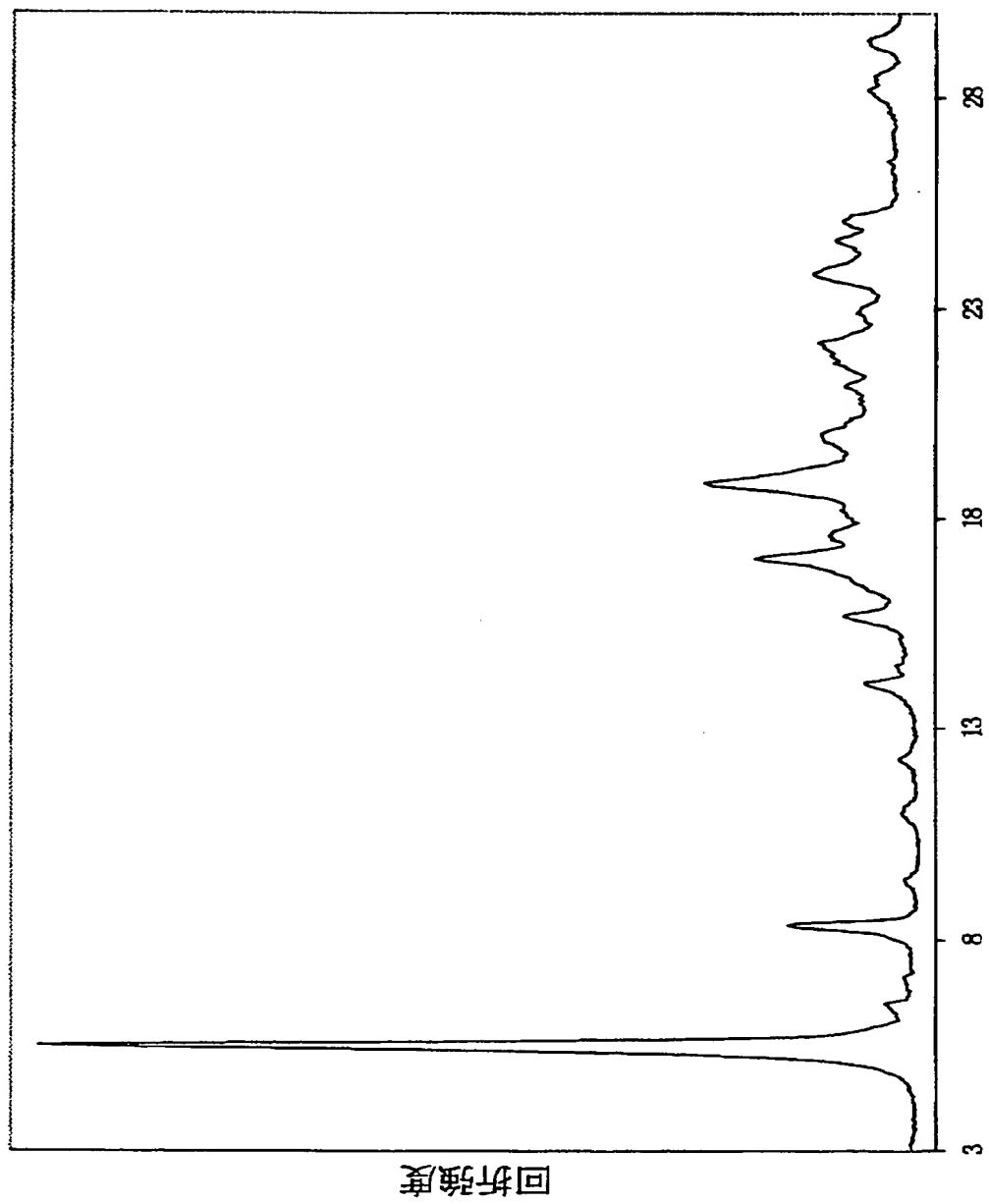
乾燥 A 型結晶の粉末 X 線回折図である。

【書類名】 図面

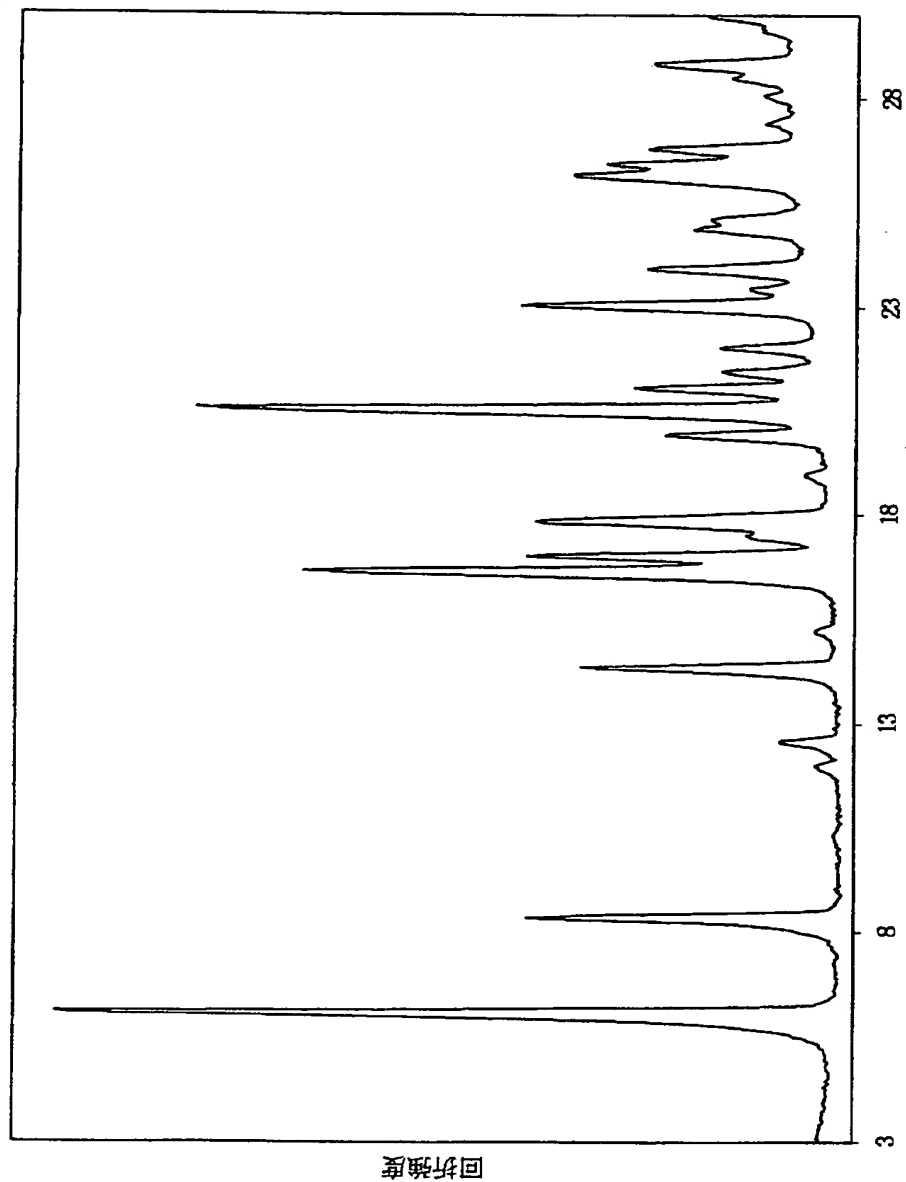
【図1】



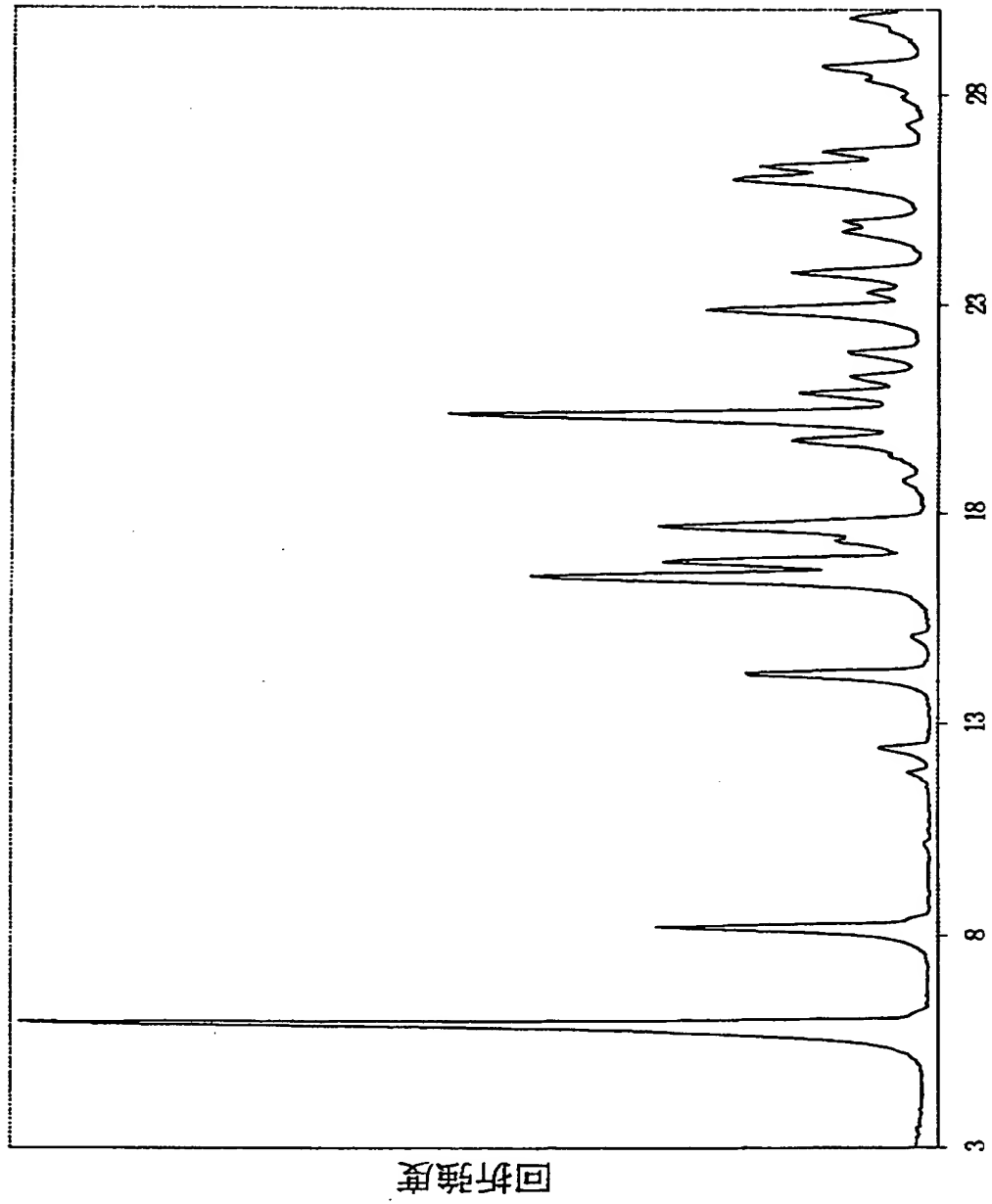
【図2】



【図3】



【図4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 安定性に優れたN-(3,3-ジメチルブチル)-APM結晶を低コストで且つ安定的に得る。

【解決手段】 N-(3,3-ジメチルブチル)-APM結晶を晶析する際、水もしくは水と低級アルコールの混合物を晶析溶媒として用い、且つ晶析における起晶点を30°C以上に制御する。

【選択図】 なし

【書類名】

職権訂正データ

【訂正書類】

特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

申請人

【識別番号】

000000066

【住所又は居所】

東京都中央区京橋1丁目15番1号

【氏名又は名称】

味の素株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000066]

1. 変更年月日 1991年 7月 2日
[変更理由] 住所変更
住 所 東京都中央区京橋1丁目15番1号
氏 名 味の素株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)